

## 국소진행성 유방암의 유도화학요법

제명대학교 의과대학 외과학교실

정 창 옥 · 손 창 용 · 김 유 사

- Abstract -

### Induction Chemotherapy for Breast Cancer

- A case control study -

Chang Wook Jeong, M.D., Chang Yong Sohn, M.D. and You Sah Kim, M.D.

Department of Surgery, School of Medicine, Keimyung University

**Purpose:** Preoperative chemotherapy has been extensively used in inoperable or locally advanced breast cancer to achieve tumor reduction and, thus, to facilitate extensive surgery. **Methods:** A hospital-based case-control study was carried out to identify the effect of induction chemotherapy on breast cancer. 49 patients with breast cancer were treated with initial chemotherapy between October 1986 and June 1998. 43 patients were treated with three courses of the CMF regimen (cyclophosphamide and methotrexate and 5-fluorouracil), four patients with three courses of the FEC regimen (5-fluorouracil, epirubicine and cyclophosphamide), two patients with three courses of the FAC regimen (5-fluorouracil, adriamycin and cyclophosphamide). **Results:** The response rate to induction chemotherapy was 83.7% including 4% complete response, and there were no significant differences in response rates according to the chemotherapy regimen. At a mean follow-up of 51.9 months, recurrence and distant metastasis were observed in 32.7% and 18.4% of the patients, respectively. The five-year disease-free survival rate of the patients in the induction group was lower than that of the patients in the control group ( $35.5 \pm 8.7\%$  versus  $59.9 \pm 9.0\%$ ), but the five-year overall survival rate in the induction group was higher than control group ( $88.7 \pm 5.3\%$  versus  $76.9 \pm 6.6\%$ ). **Conclusions:** Preoperative induction chemotherapy is a useful treatment option for patients with locally advanced breast cancer. Also, there is an improvement in the five-year overall survival rate for patients in the induction chemotherapy group compared with that for patients in the age- and stage-controlled postoperative adjuvant chemotherapy group.

---

Key Words: Induction chemotherapy, Breast cancer

중심 단어: 유도화학요법, 유방암

## 서 론

유방암 환자의 치료 후 예후에 영향을 미치는 중요한 인자는 유방 종괴의 크기와 액과 림프절의 전이로 알려져 있다.(1) 최근 유방암의 초기검진에 대한 중요성이 높아지고 있고, 진단 방법의 발전이 이루어졌음에도 불구하고 국소진행성 유방암의 빈도는 아직 비교적 높아 약 15% 정도로 보고하고 있다.(2) 국소진행성 유방암의 치료 효과를 증대시키고 예후를 호전시키기 위해서 국소치료와 함께 호르몬 요법이나 화학요법 등의 전신적인 치료를 병행하고 있다. 화학요법 중 수술 전 시행하는 유도화학요법은 암종괴가 크고 지역 림프절이 침윤된 환자나 피부 혹은 흉벽이 침범되는 등 미세 전신전이가 의심되는 환자, 또는 수술로써 완전절제가 힘든 환자를 대상으로 시행되어지고 있다. 최근에는 유도화학요법을 실시한 후 유방보존술을 시행함으로써 유방절제술의 빈도를 낮게 하고, 합병증을 줄이는 효과도 있다고 보고되고 있다.(3) 미세 전신전이가 의심되는 국소진행성 유방암의 치료에 있어서 유도화학요법은 유용한 치료방법의 하나라고 생각되며 계속적인 검토와 연구가 필요하다고 생각되어 진다. 이전에는 CMF와 FAC 등의 약제를 이용한 방법들이 많이 쓰여졌으나, 최근에는 추가적인 약제의 개발과 고용량 화학치료 등으로 치료효과를 높이는 방법도 연구되어지고 있다.(4,5)

본 연구에서는 계명대학교 동산의료원 외과에서 국소 치료를 시행하기 이전에 화학요법으로 치료한 국소진행성 유방암 환자를 대상으로 유도화학요법의 효과를 분석하고, 재발률, 무병생존율, 생존율 등을 보고하는 바이다.

## 방 법

본 연구는 1986년 10월부터 1998년 6월까지 계명대학교 동산의료원 외과에서 치료한 유방암 환자 중 유도화학요법을 실시한 49명의 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 CMF (cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil) 화학요법 환자가 43명, FEC (5-fluorouracil, epirubicine and cyclophosphamide) 화학요법 환자가 4명, FAC (5-fluorouracil, adriamycin and cy-

clophosphamide) 화학요법은 2명이었다. 유도화학요법은 수술 전 3주기 투여를 원칙으로 하였으며, 경우에 따라서 1주기 혹은 2주기만으로 끝낸 경우도 있었다. 화학요법은 백혈구의 수치가  $3500/\text{mm}^3$  이상일 때는 100%를 투여하였고,  $2500/\text{mm}^3$ 에서  $3500/\text{mm}^3$ 인 경우에는 50%를 투여하였으며, 백혈구 수가  $2500/\text{mm}^3$  이하인 경우에는 수치가 회복될 때까지 화학요법을 연기하였다. 그리고 에스트로겐 수용체가 양성인 환자에서는 타목시펜을 하루 20 mg씩 병용투여하였다.

화학요법에 의한 반응도는 이학적 소견상 유방암 종괴의 크기가 감소한 경우를 부분반응, 완전히 사라진 경우를 완전반응으로 하였다. 유도화학요법의 시행 후 유방절제술을 시행하였는데 유방암 종괴가 대흉근을 침범하지 않았을 경우 변형 근치유방절제술을 시행하였고, 대흉근의 침범이 의심이 될 경우 근치유방절제술을 시행하였으며, 유방보존술식을 이용한 경우도 1예 있었다. 수술 후의 화학요법은 술 후 3주 이내에 시작하였으며 대부분 CMF를 사용하여 6주기 투여를 원칙으로 하였다.

환자들의 원위부 전이여부는 컴퓨터 단층촬영, 풀주사, 간주사, 초음파검사, 암표지 및 간 기능 검사로 하였으며, 국소 및 지역 림프절의 전이는 이학적 검사 및 조직검사로 확인하였다.

이상의 유도화학요법을 받은 환자들을 유도화학군으로 하였고, 병기와 나이가 상응하는 유방암 환자들을 대조군으로 설정하였다. 환자들의 생존 및 재발은 기록지와 전화를 이용하여 조사하였다. 통계학적인 분석은 Cross tabulation, Chi-Square method, Independent samples T-test를 이용하여 시행하였으며, 생존율과 무병생존율은 Kaplan-Meier 및 Log rank test로 분석하였다.

## 결 과

### 1) 임상적 양상

유도화학요법을 시행한 환자의 연령은 40대가 가장 많았으며 평균연령은  $46.5 \pm 11.1$ 세로 일반적인 유방암의 발생연령과 유사한 양상이었다(Fig. 1).

종괴의 크기는 평균 크기가  $6.7 \pm 3.0$  cm이었으며, 5 cm 이하가 15명, 5 cm에서 10 cm 사이가 31명, 10 cm 이상이 2명이었으며 미만성인 경우가 1명 있었다.

액과 림프절이 촉지된 경우가 40명이었고, 촉지되지 않았던 경우는 9명이었다. 이학적 검사상 촉지된 림프절의 수는 한 개가 4명, 두 개가 4명, 세 개가 13명, 네 개가 1명이었다(Fig. 2).

이 환자들의 병기는 IIA가 3명, IIB가 10명, IIIA가 16명, IIIB 20명이었다(Fig. 2).

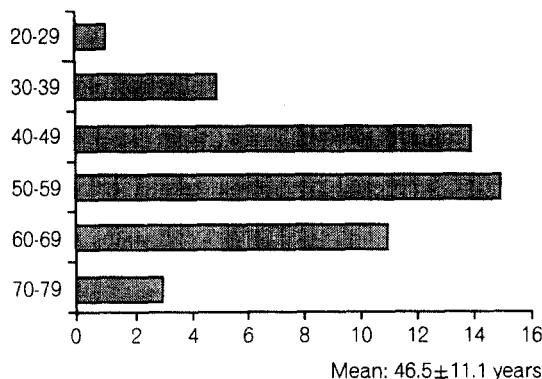


Fig. 1. Age distribution of patients with induction chemotherapy.

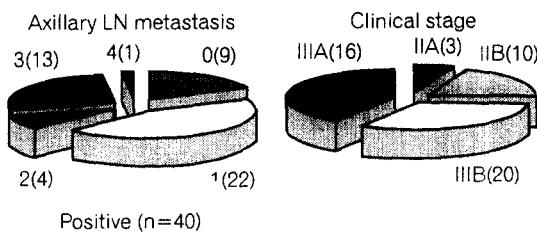


Fig. 2. Axillary lymph node status and clinical stage prior to induction chemotherapy.

## 2) 유도화학요법의 반응도

유도화학요법 후 완전반응이 있었던 환자는 2명 (4%)이었고, 부분반응을 보인 환자는 39명(80%)이었으며, 반응이 없었던 환자는 8명(16%)이었다. 대부분의 환자(83.7%)에서 유도화학요법으로 병기의 감소 추세를 보였다. 임상적 병기별 분류에 있어서 반응이 없었던 환자는 IIA기에서 1명(33%), IIB기에서 3명(30%), IIIA기에서 2명(12%), IIIB기에서 2명(10%)을 보여 병기가 진행이 된 환자일수록 반응율이 높아지는 양상을 보였다(Table 1).

## 3) 수술 방법

유도화학요법을 시행한 환자 중 37명이 수술을 받았으며, 이들 중 변형 근치 유방절제술을 시행 받은 환자가 32명, 대흉근의 침범으로 인해 근치 유방절제술을 시행 받은 환자가 3명, 유방보존술을 시행 받은 환자와 단순 유방절제술을 시행 받은 환자가 각각 1명이었다.

## 4) 유도화학요법 후 재발 및 원격전이

평균 추적기간은 51.9개월이었는데, 이 환자들 중 33명은 재발이 없었으며, 재발하였던 16명 중 7예(14%)는 국소 재발이었고 9예(18%)는 전신전이였다. 16명 중 15명에서 5년 이내에 재발하였는데 이들 중 1년 이내 재발은 9명, 1년에서 2년 사이는 4명, 2년에서 5년 사이는 5명이었다. 5년이 지난 후 재발하였던 환자는 1명이었다. 재발의 시기는 평균 18.9개월, 대조군의 재발시기는 평균 31.2개월로 대조군이 유도화학요법군보다 늦었으나 통계학적인 유의성은 없었다( $p=0.207$ ). 그러나, 재발한 환자의 수는 대조군

Table 1. Response of induction chemotherapy

Response	Clinical stage				Total
	IIA	IIB	IIIA	IIIB	
Complete			1	1	2 (4%)
Partial	2	7	13	17	39 (80%)
None	1	3	2	2	8 (16%)
Total	3 (33%)	10 (30%)	16 (12%)	20 (10%)	49 (100%)

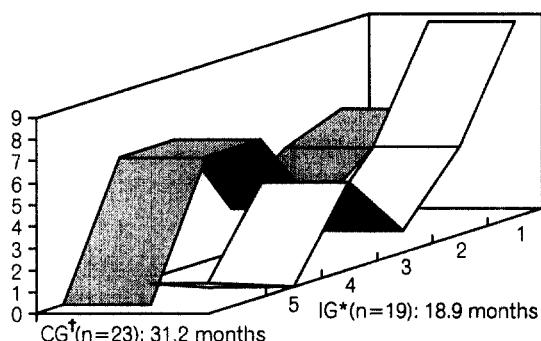


Fig. 3. Comparison of recurrence between control group and induction group. \*: induction chemotherapy group, †: control group

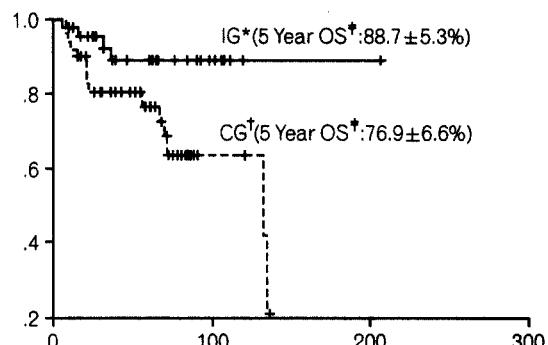


Fig. 5. Survival of control group and induction group. \*: induction chemotherapy group, †: control group, †: overall survival

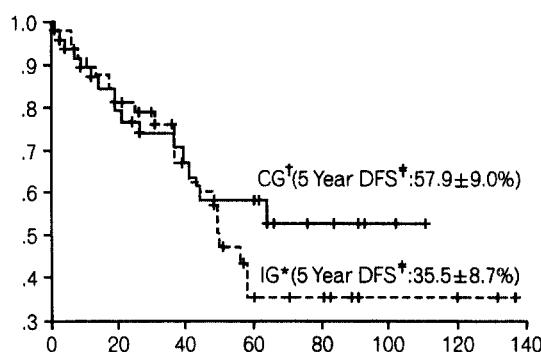


Fig. 4. Disease free survival of group and induction group.  
\*: induction chemotherapy group, †: control group,  
†: disease free survival

에서 23명(47%)으로 유도화학요법을 실시한 군의 16명(32%)보다 높은 양상을 나타내었다. 사망한 환자는 4명(8%)이었으며 병기와는 관련이 없었고, 유도화학요법 시행 후 평균 22개월에 사망하였다(Fig. 3).

### 5) 유도화학요법 후 무병생존율 및 생존율

유도화학요법을 시행한 환자의 5년 무병생존율은  $35.5 \pm 8.7\%$ 로 대조군의  $59.9 \pm 9.0\%$ 보다 더 낮은 경향을 나타내었다(Fig. 4).

유도화학요법을 시행한 군의 5년 생존율은  $88.7 \pm 5.3\%$ 로 대조군의  $76.9 \pm 6.6\%$ 보다 높았고, 평균 생존율도 유도화학요법을 시행한 군이  $186.0 \pm 9.56$ 개월로 대조군의  $99.8 \pm 8.1$ 개월보다 높았다(Fig. 5).

## 고 찰

유도화학요법은 원위부 미세전이의 가능성이 높은 국소진행성 유방암 환자들에게 사용되어지고 있는 치료방법중의 하나이다. 국소진행성 유방암의 잘 알려진 예후인자로 암종괴의 크기와 국소림프절의 전이가 있는데, 암종괴의 크기가 클수록 액와림프절의 전이가 자주 일어나고, 액와림프절의 전이수가 많을 수록 재발율과 사망률이 증가한다고 보고하고 있다.(6) 그리고, 원위부 미세전이도 재발율과 생존율을 결정하는 중요한 예후인자로 볼 수 있는데, 이것은 온 전신적인 약제 투여로 치료하고 있다.

유도화학요법 후 암종괴의 크기 감소에 의하여 그 반응 정도가 평가되어 지는데,(7) 반응으로 정의하는 감소 정도의 기준은 여러 보고마다 다르고, Schwartz 등(8)은 액와 임파절 감소 정도를 추가하여 반응기준으로 삼기도 하였다. 본 연구에서는 이학적 검사상의 암 종괴 크기 변화를 기준으로 하였다.

유도화학요법은 62~93%의 반응도를 나타낸다고 보고하고 있으며,(9-11) Horbar 등(10)은 72%에서 종괴의 크기가 반으로 감소하였다고 하였다. 그리고, 완전반응도는 4%에서 37%로 다양하게 보고되고 있으며,(12) 종괴의 크기가 작을수록 반응도는 증가한다고 보고되고 있다.(9,13) 저자들의 경우에는 이학적 검사상 완전반응을 보인 환자가 4%로 타 보고에 비해 낮은 경향을 보였고, 부분반응을 보인 환자는 80%로 타 보고와 유사하였다. 그리고, 병기별 분류

에서 병기가 진행이 된 환자일수록 반응율이 높아지는 양상을 보였으나 통계학적인 의의는 없었다. Perez 등(14)은 방사선 치료 단독, 방사선치료와 보조화학치료, 유방절제술과 방사선치료, 유방절제술과 방사선치료 및 보조화학요법을 시행한 군간의 비교 분석에서 세 가지의 치료를 병용해서 시행한 군이 가장 좋은 결과를 나타내었고, 특히 수술 전에 유도화학요법을 시행한 경우가 더 좋은 예후를 나타낸다고 하였다.

유도화학요법을 시행하는 환자에 있어서 반응률을 증가시키기 위한 여러 가지 시도가 이루어지고 있는데, 그 예로는 새로운 화학요법의 개발과 고용량의 화학요법, 방사선치료, 호르몬 치료 및 면역요법 등이 있다. 호르몬 치료는 폐경 후 에스트로겐 수용체 양성인 환자에게서 더 효과적인 것으로 보고되고 있으며,(15) Swain 등(16)은 유도화학 요법과 호르몬 치료를 병용할 때 93%의 반응율을 보였다고 하였다. 그리고, 국소 치료법인 방사선 치료의 개발도 이루어지고 있으며,(17) Thomas 등(3)은 수술 전 방사선 치료로 유방보존술을 시행할 수 있다고 하였다. 화학요법의 종류에 있어서 최근에 추가적인 약제가 개발되고 있는데, epirubicin, cisplatin, doxorubicin, vinorelbine (Navelvin), vinblastine, thiotepa 등이 연구되고 있다.(4,18) 그러나, 화학요법의 종류에 따른 생존율은 차이가 없다고 보고하고 있으며,(10) 더 높은 반응률을 유도하기 위하여 고용량의 화학요법을 시행하여 치료효과를 높이는 방법도 연구되고 있다.(4,5) 그러나 이와 같은 고용량의 화학요법은 치명적인 저백혈구증을 유발할 수 있는데, 이와 같은 합병증을 줄이기 위하여 최근에는 고용량 화학요법과 함께 조혈간세포구조(hematopoietic stem cell rescue)를 시행하던지 혹은 조혈성장인자(hematopoietic growth factor) 투여를 시행하는 것이 연구 중에 있다.(19,20) Chevalier 등(21)은 저백혈구증의 기간을 줄이는데 과립구 집락촉진인자(human granulocyte colony-stimulating factor, rHuG-CSF)가 환자에게 안전하게 사용할 수 있는 효과적인 약물이라고 하였고, Honkoop 등(19,22)은 과립구-대식세포 집락촉진인자(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF) 병용요법이 효과가 좋은 것으로 보고하였다. Dillman 등(5)은 유도화학요법에 반응이 있었던 환자들의 경우, 말초조혈세포(peripheral blood stem cell)를 수혈하였을 경우에 합병증을 줄이고 생존율을 증가시킨다고 하였다. 그리고, 면역요법에 대한 치료와 세포소멸(apoptosis)에 관련된 성장인자에 대한 연구도 보고되고 있다.(23) Shen 등(24)은 국소진행성 유방암 환자의 치료에 있어서 술전 방사선 치료, 동맥 내 화학요법, 정맥 전신 화학요법 중 정맥 내로 주사하는 방법이 가장 효과적이라고 하였고, 술후 화학요법은 대조군과 생존율에 있어서 차이가 없다고 보고하면서 유도화학요법을 주장하였다. 이번 연구의 경우에도 유도화학요법의 5년 생존율이  $88.7 \pm 5.3\%$ 라는 좋은 결과를 나타내어 국소진행성 혹은 미세전이가 의심되는 유방암 환자의 치료에 일차적으로 고려할 수 있는 방법으로 생각되어진다.

Schwartz 등(8)은 유방암 III기 환자라고 진단된 경우, 유도화학요법을 실시하는 것이 유방절제나 방사선 치료 후 화학요법을 실시하는 것보다 좋은 결과를 얻었다고 보고하였으며, 다른 보고에서는 원위부전이가 있는 환자에게서도 유도화학요법은 효과가 있다고 하였다.(25)

유도화학요법이 원발성 유방암의 크기를 줄이고, 유방절제술의 빈도를 줄일 수 있다는 보고가 있지만,(3,9) 유방보존술을 시행할 경우 유방절제술을 시행하는 경우보다 생존율이 떨어진다는 보고도 있어서 유도화학요법 후 수술방법은 아직 논란의 여지가 많다.(26) 그러나, 수술방법 중에서 단순 유방절제술이나 변형근치 유방절제술, 근치 유방절제술은 생존율에 차이를 보이지 않는다는 보고가 있어서 효과적인 국소치료만 된다면 생존율의 차이가 없다는 것을 시사하고 있고,(14) 또한 국소진행성 유방암에 있어서 Sheldon 등(27)은 유방절제술 없이 높은 정도의 방사선 치료만으로 국소치료를 시행할 수 있으며 이러한 치료가 환자에게 80% 이상의 만족도를 나타내어 효과적인 치료 방법으로서 유방보존술의 필요성을 주장하였다. 이에 따라 국소치료에 대한 여러 가지 연구가 이루어지고 있는데,(13) 최근에는 유도화학요법 이후 술전 방사선치료를 시행하는 방법이 보고되고 있다.(28)

유도화학요법에서 단발성의 원위부 전이나 유도화학요법의 시행 후 반응도가 높은 환자의 경우 좋은 예후를 보였다. 본 연구의 경우 평균 추적기간은 51.9개월로 그중 32.7%에서 재발하여 대조군의 47% 보다 낮은 재발률을 보였고, 14.3%는 국소 재발을

나타내었으며 18.4%는 전신 전이의 소견을 보였다. 그리고 재발의 시기는 대조군의 재발시기인 평균 31.2개월 보다 빠른 18.9개월이었으나 통계학적인 유의성은 없었다( $p=0.207$ ).

유도화학요법을 받은 환자의 무병생존율 및 생존율의 보고에서 Horbar 등(10)은 34개월에 59%의 생존율과 53%의 유병율을 나타내었으며, Hortobagyi 등(12)은 5년 생존율이 병기가 IIIA인 경우 84%, IIIB인 경우 44%라고 하였고, FAC 화학요법 및 BCG (Bacillus Calmette-Guerin) 치료 후 국소치료를 시행하고 보조화학요법을 시행한 환자에게서 무병기간이 평균 24개월이었고, 5년 동안 48%의 무병생존율을 보였다. 그리고, Piccart 등(29)은 술전 방사선 치료 및 유도화학요법과 호르몬치료, 변형 근치유방절제술, 술후 보조화학요법 및 호르몬치료를 실시하여 10년 생존율이 30%라고 보고하였다. 이상의 여러 보고에서 국소진행성 유방암에 있어서 유도화학요법을 실시하고 국소적인 치료인 수술이나 방사선 치료를 실시하는 것이 최근에 인정되고 있는 치료의 한 방법이다. 이러한 치료방법은 병기를 낮추어주는 효과와 함께 5년 생존율도 10~60% 이상의 상승을 보인다고 하였다.(19) 이번 연구에는 유도화학요법을 시행한 환자의 5년 무병생존율은  $35.5 \pm 8.7\%$ 로 대조군의  $59.9 \pm 9.0\%$ 보다 더 낮았지만, 5년 생존율은  $88.7 \pm 5.3\%$ 로 대조군의  $76.9 \pm 6.6\%$ 보다 높았으며 평균 생존율도 유도화학요법을 시행한 군이 대조군보다 높았다.

이상으로 볼 때 미세 전신전이가 있는 국소진행성 유방암에서 유도화학요법은 유용한 치료방법이며, 향후 일반적 유방암의 새로운 치료방법으로 계속적인 검토와 연구가 필요하다고 생각되어진다.

## 결 론

유도화학요법은 미세전이의 가능성이 높은 국소진행성 유방암 환자에게 사용하는 치료의 한 방법이다. 본 연구에서는 유도화학요법을 사용함으로써 수술이 불가능한 환자에서 병기를 낮추어 주었고, 반응을 보여준 환자 중에서는 병기가 진행된 환자일수록 더 효과적이었다. 유도화학요법 후 유방보존술을 시행한 경우도 1예 있었다.

유도화학요법의 재발은 대조군보다 낮았으나 재발

출혈은 더 빨랐다. 그러나 통계학적인 유의성은 없었다( $p=0.207$ ).

무병생존율은 유도화학요법을 시행한 군이 대조군 보다 낮았지만 전체 생존율과 평균생존율은 유도화학요법을 시행한 군이 대조군보다 높았다.

본 연구에서 저자는 진행된 병기를 가진 국소 침윤성 유방암의 경우 유도화학요법은 효과적인 치료방법이고, 또한 일반적인 유방암의 치료에 대한 하나의 방법이라고 여겨지며 향후 계속적인 연구가 필요할 것으로 생각되어진다.

## REFERENCES

- Hudis CA, Norton L. Adjuvant drug therapy for operable breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23:475-493.
- Armstrong DK, Fetting JH, Davidson NE, Gordon GB, Huelskamp AM, Abeloff MD. Sixteen week dose intense chemotherapy for inoperable, locally advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1993;28:277-284.
- Thomas F, Arriagada R, Spielmann M, Mouriesse H, Chevalier TL, Fontaine F, Tursz T. Pattern of failure in patients with inflammatory breast cancer treated by alternating radiotherapy and chemotherapy. *Cancer* 1995;76:2286-2290.
- Hochester HS. Combined doxorubicin/vinorelbine (Navelbine) therapy in the treatment of advanced breast cancer. *Semin Oncol* 1995;22:55-59.
- Dillman RO, Barth NM, Nayak SK, DeLeon C, O'Connor A, Morrelli L. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1996;37:277-289.
- Fisher B, Slack NH, Bross IDJ. Cancer of the breast; Size of the neoplasm and prognosis. *Cancer* 1969;24: 1071-1080.
- 최삼기, 김유사, 강중신. 국소진행성 유방암의 치료에 있어서의 유도화학요법. *외과학회지* 1992;42:21-29.
- Schwartz GF, Cantor RI, Biermann WA. Neoadjuvant chemotherapy before definitive treatment for stage III carcinoma of the breast. *Arch Surg* 1987;122:1430-1434.
- Fisher B, Rockette H, Ribidoux A, Margolexa R, Cruz A, Hoehn J, Boysen D, Mamounas E, Wickerham DL, DeGillis A. Effect of preoperative therapy for breast cancer (BC) on local-regional disease: first report of NSABP B-18. *Proc ASCO* 1994;13:64.
- Hobar PC, Jones RC, Schouten J, Leitch AM, Hendler

- F. Multimodality treatment of locally advanced breast cancer. *Arch Surg* 1988;123:951-955.
- 11) Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Moliterni A, Zambetti M, Ferrari L. Adjuvant and neoadjuvant treatment of breast cancer with chemotherapy and/or endocrine therapy. *Semin Oncol* 1991;15:515-524.
  - 12) Hortobagyi GN, Ames FC, Buzdar AU, Kau SW, McNeese MD, Paulus D, Hug V, Holmes FA, Romsdahl MM, Fraschini G, McBride CM, Martin RG, Montague E. Management of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery, and radiation therapy. *Cancer* 1988;62:2507-2516.
  - 13) Bonadonna G, Veronesi U, Brambilla C, Ferrari L, Luini A, Greco M, Bartoli C, Yoldi GC, Zucali R, Rilke F, Andreola S, Silvestrini R, Fronzo GD, Valagussa P. Primary chemotherapy to avoid mastectomy in tumors with diameters of three centimeters or more. *J Natl Cancer Inst* 1990;82:1539-1545.
  - 14) Perez CA, Graham ML, Taylor ME, Levy JF, Mortimer JE, Philpott GW, Kucik NA. Management of locally advanced carcinoma of the breast. *Cancer* 1994;74:453-465.
  - 15) Nomura Y, Shirouzu M, Takayama T. Direct comparisons of adjuvant endocrine therapy, chemotherapy, and chemoendocrine therapy for operable breast cancer patients stratified by estrogen receptor and menopausal status. *Breast Cancer Res Treat* 1998;49:51-60.
  - 16) Swain SM, Sorace RA, Bagley CS, Danforth DN, Bader J, Wesley MN, Steinberg SM, Lippman ME. Neoadjuvant chemotherapy in the combined modality approach of locally advanced nonmetastatic breast cancer. *Cancer Res* 1987;47:3889-3894.
  - 17) Balawajder I, Antich PP, Boland J. An analysis of the role of radiotherapy alone and in combination with chemotherapy and surgery in the management of advanced breast cancer. *Cancer* 1983;51:574-580.
  - 18) Jones AL, Smith IE, O'Brien MER, Talbot D, Walsh G, Ramage F, Robertshaw H, Ashley S. Phase II study of continuous infusion fluorouracil with epirubicin and cisplatin in patients with metastatic and locally advanced breast cancer: an active new regimen. *J Clin Oncol* 1994;12:1259-1265.
  - 19) Honkoop AH, Wagstaff J, Pinedo HM. Management of stage III breast cancer. *Oncology* 1998;55:218-227.
  - 20) Hoekman K, Wagstaff J, Groeningen CJ, Vermorken JB, Boven E, Pinedo HM. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myelosuppression induced by multiple cycles of high-dose chemotherapy in patients with advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1546-1553.
  - 21) Chevalier B, Chollet P, Merrouche Y, Roche H, Fu-moleau P, Kerbrat P, Genot JY, Fargeot P, Olivier P, Fizames C, Clavel M, Yver A, Chabernaud C. Lenograstim prevents morbidity from intensive induction chemotherapy in the treatment of inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:1564-1571.
  - 22) Honkoop AH, Pinedo HM, DeJong J, Verheul HMW, Linn SC, Hoekman K, Wagstaff J, van Diest PJ. Effect of chemotherapy on pathologic and biologic characteristics of locally advanced breast cancer. *Am J Clin Pathol* 1997;107:211-218.
  - 23) Klefstrom P, Grohn P, Heinonen E, Holsti L, Holsti P. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy, and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1987;60:936-942.
  - 24) Shen ZZ, Zhang YW, Pan TX, Xia CJ. Multidisciplinary approach to the treatment of unresectable breast cancer. *World J Surg* 1995;19:843-846.
  - 25) Vredenburgh JJ, Peters WP, Rosner G, DeSombre K, Johnston WW, Kamel A, Wu K, Mast RC. Detection of tumor cells in the bone marrow of stage IV breast cancer patients receiving high-dose chemotherapy: the role of induction chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1995;16:815-821.
  - 26) Brun B, Otmezguine Y, Feuilhade F, Julien M, Lebougeois JP, Calitchi E, Roucayrol AM, Ganem G, Huart J, Pierquin B. Treatment of inflammatory breast cancer with combination chemotherapy and mastectomy versus breast conservation. *Cancer* 1988;61:1096-1103.
  - 27) Sheldon T, Hayes DF, Cady B, Parker L, Osteen R, Silver B, Recht A, Come S, Henderson C, Harris JR. Primary radiation therapy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1987;60:1219-1225.
  - 28) Touboul E, Buffat L, Lefranc JP, Blondon J, Deniaud E, Hammer H, Laugier E, Schlienger M. Possibility of conservative local treatment after combined chemotherapy and preoperative irradiation for locally advanced noninflammatory breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;34:1019-1028.
  - 29) Piccart MJ, de Valeriola D, Paridaens R, Balikdjian D, Mattheiem WH, Loriaux C, Arrigo C, Cantraine F, Heuson JC. Six-year results of a multimodality treatment strategy for locally advanced breast cancer. *Cancer* 1988;62:2501-2506.